

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vectibix 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg panitumumab.

Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder enten 100 mg panitumumab i 5 ml, eller 400 mg panitumumab i 20 ml.

Når væsken klargjøres i henhold til instruksene i pkt. 6.6, skal ikke den ferdige panitumumab-konsentrasjonen overstige 10 mg/ml.

Panitumumab er et fullstendig humant monoklonalt IgG2-antistoff som produseres i en mammalsk cellelinje (CHO) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 0,150 mmol natrium, som tilsvarer 3,45 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Fargeløs væske som kan inneholde gjennomsiktige til hvite, synlige proteinholdige partikler av amorft panitumumab.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vectibix er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) med villtype *RAS*:

- i førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFOX eller FOLFIRI.
- i andrelinjebehandling i kombinasjon med FOLFIRI for pasienter som har fått førstelinjebehandling med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi (ekskudert irinotekan).
- som monoterapi når kjemoterapiregimer med fluoropyrimidin, oksaliplatin og irinotekan har sviktet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med Vectibix bør overvåkes av lege med erfaring fra behandling av kreft. *RAS* villtype (*KRAS* og *NRAS*) må være bestemt før initiering av behandling med Vectibix. Mutasjonsstatus bør fastslås av et erfarent laboratorium som benytter en validert testmetode for påvisning av *KRAS*- (ekson 2, 3 og 4) og *NRAS*-mutasjoner (ekson 2, 3 og 4).

Dosering

Anbefalt dose Vectibix er 6 mg/kg kroppsvekt gitt én gang annenhver uke. Før infusjon skal Vectibix fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdige konsentrasjonen skal ikke overstige 10 mg/ml (se pkt. 6.6 for klargjøringsinstrukser).

Det kan være nødvendig å endre Vectibix-dosen ved tilfeller av alvorlige (\geq grad 3) dermatologiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Sikkerheten og effekten av Vectibix er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Det er ingen kliniske data som støtter dosejustering hos eldre.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Vectibix i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen behandling av kolorektalkreft.

Administrasjonsmåte

Vectibix må administreres som en intravenøs infusjon via en infusjonspumpe med lavproteinbindende 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line filter gjennom perifer venekanyle eller permanent kateter. Anbefalt infusjonstid er ca. 60 minutter. Dersom den første infusjonen tåles, kan påfølgende infusjoner administreres i løpet av 30 til 60 minutter. Doser som er høyere enn 1000 mg skal administreres i løpet av ca. 90 minutter (se pkt. 6.6 for klargjøringsinstrukser).

Infusjonsslangen skylles med natriumkloridoppløsning før og etter administrasjon av Vectibix for å forhindre at infusjonsvæske blander seg med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger.

Det kan være nødvendig å redusere infusjonshastigheten av Vectibix ved tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Vectibix skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med tidligere alvorlig eller livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Pasienter med interstitiell pneumonitt eller pulmonal fibrose (se pkt. 4.4).

Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder oksaliplatin, er kontraindisert hos pasienter med mutert *RAS* mCRC eller med en ukjent *RAS* mCRC-status (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dermatologiske reaksjoner og bløtvevstoksisitet

Dermatologiske reaksjoner, en farmakologisk effekt som oppstår ved bruk av hemmere av epidermale vekstfaktorreseptorer (EGFR), forekommer hos nesten samtlige pasienter (ca. 90 %) som behandles med Vectibix. Alvorlige (NCI-CTC grad 3) hudreaksjoner ble rapportert hos 34 % og livstruende (NCI-CTC grad 4) hudreaksjoner ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi (n = 1536) (se pkt. 4.8). Dersom en pasient utvikler dermatologiske reaksjoner av alvorlighetsgrad 3 (CTCAE v. 4.0) eller høyere, eller reaksjonene er svært smertefulle, anbefales følgende endring av dosen:

Forekomst av hudsymptom(er): \geq grad 3 ¹	Administrering av Vectibix	Utfall	Doseregulering
Første forekomst	Hopp over 1 eller 2 doser	Forbedring (< grad 3)	Fortsett infusjonen med 100 % av den opprinnelige dosen
		Ingen forbedring	Seponere
Ved andre forekomst	Hopp over 1 eller 2 doser	Forbedring (< grad 3)	Fortsett infusjonen med 80 % av den opprinnelige dosen
		Ingen forbedring	Seponere
Ved tredje forekomst	Hopp over 1 eller 2 doser	Forbedring (< grad 3)	Fortsett infusjonen med 60 % av den opprinnelige dosen
		Ingen forbedring	Seponere
Ved fjerde forekomst	Seponere	-	-

¹ Større enn eller lik grad 3 defineres som alvorlig eller livstruende

I kliniske studier av pasienter som hadde utviklet alvorlige dermatologiske reaksjoner (inkludert stomatitt), ble det rapportert om infeksjøs komplikasjoner inklusive sepsis og nekrotiserende fasciitt, som i sjeldne tilfeller førte til død, og lokale abscesser som krevde incisjon og drenering. Pasienter som får alvorlige dermatologiske reaksjoner eller bløtvevstoksisitet eller utvikler reaksjoner som forverres mens de tar Vectibix, bør overvåkes for inflammatoriske eller infeksjøs sekveler (inkludert cellulitt og nekrotiserende fasciitt), og passende behandling bør initieres umiddelbart. Livstruende og dødelige infeksjøs komplikasjoner, inkludert nekrotiserende fasciitt og sepsis, er observert hos pasienter behandlet med Vectibix. Sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med Vectibix etter markedsføring. Hold tilbake eller seponer Vectibix i tilfeller av dermatologisk toksisitet eller bløtvevstoksisitet assosiert med alvorlige eller livstruende inflammatoriske eller infeksjøs komplikasjoner.

Behandling av dermatologiske reaksjoner bør baseres på alvorlighetsgraden og kan omfatte fuktighetskrem, solkrem (solfaktor > 15 UVA og UVB) og topisk steroidkrem (ikke sterkere enn 1 % hydrokortison) som smøres inn på affiserte områder, og/eller peroralt antibiotikum. For pasienter som opplever utslett/dermatologisk toksisitet, er det også anbefalt å begrense eksponeringen for sol ved hjelp av solkrem og hatt, da sollys kan forverre eventuelle hudreaksjoner.

Forebyggende behandling med blant annet fuktighetskrem, solkrem (solfaktor > 15 UVA og UVB), topisk steroidkrem (ikke sterkere enn 1 % hydrokortison) og et peroralt antibiotikum (f.eks. doksyklin), kan være nyttig for behandling av dermatologiske reaksjoner. Pasienter anbefales å smøre inn fuktighets- og solkrem på ansiktet, hendene, føttene, nakken, ryggen og brystkassen hver morgen under behandlingen, og å smøre inn den topiske steroidkremen på ansiktet, hendene, føttene, nakken, ryggen og brystkassen hver natt under behandlingen.

Pulmonale komplikasjoner

Pasienter som har interstitiell pneumonitt eller pulmonal fibrose i anamnesen, eller som fikk dette påvist, ble utelatt fra de kliniske studiene. Det er rapportert om tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD), både fatale og ikke-fatale, hovedsakelig i den japanske populasjonen. Behandlingen med Vectibix skal avbrytes og symptomene undersøkes så raskt som mulig dersom pulmonale symptomer enten oppstår plutselig eller forverres. Dersom diagnosen ILD blir stilt, skal behandlingen med Vectibix seponeres permanent og egnet behandling initieres. Hos pasienter som har interstitiell pneumonitt eller pulmonal fibrose i anamnesen, må man nøye overveie fordelene med panitumumab-behandling opp mot faren for pulmonale komplikasjoner.

Elektrolyttforstyrrelser

Progressivt synkende serummagnesiumnivåer som fører til alvorlig hypomagnesemi (grad 4), er observert hos noen pasienter. Pasientene bør overvåkes regelmessig for hypomagnesemi og medfølgende hypokalsemi før behandlingen med Vectibix startes. Deretter bør de overvåkes regelmessig frem til 8 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). Magnesiumtilskudd anbefales ved behov.

Andre elektrolyttforstyrrelser, inkludert hypokalemi, er også observert. Overvåking (se ovenfor) samt tilskudd av disse elektrolyttene etter behov anbefales også.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kliniske mCRC-studier med både monoterapi og kombinert behandling (n = 2588), ble det rapportert om infusjonsrelaterte reaksjoner (som oppsto innen 24 timer etter en infusjon) hos ca. 4 % av de Vectibix-behandlede pasientene. Av disse var < 1 % alvorlige (NCI-CTC-grad 3 og 4).

Etter markedsføring har det vært rapportert om alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert sjeldne rapporter om dødelig utfall. Hvis en alvorlig eller livstruende reaksjon oppstår under en infusjon eller på et hvilket som helst tidspunkt etter infusjon [f.eks. forekomst av bronkospasme, angioødem, hypotensjon, behov for parenteral behandling eller anafylakse], må Vectibix seponeres permanent (se pkt. 4.3 og 4.8).

Reduser infusjonshastigheten gjennom resten av infusjonen hos pasienter som opplever milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner (CTCAE v 4.0-grad 1 og 2). Det anbefales å opprettholde denne saktere infusjonshastigheten ved alle påfølgende infusjoner.

Det har vært rapportert om overfølsomhetsreaksjoner som oppsto mer enn 24 timer etter infusjonen, inkludert et dødelig tilfelle av angioødem som oppsto mer enn 24 timer etter infusjonen. Pasientene bør informeres om muligheten for en sen reaksjon og bes om å kontakte lege hvis det oppstår symptomer på en overfølsomhetsreaksjon.

Akutt nyresvikt

Det har vært observert akutt nyresvikt hos pasienter som utvikler alvorlig diaré og dehydrering. Pasienter som får kraftig diaré, må oppfordres til å søke lege med det samme.

Vectibix i kombinasjon med irinotekan, bolus 5-fluorouracil og leukovorin (IFL)-kjemoterapi

Pasienter som fikk Vectibix i kombinasjon med IFL-regimet [bolus 5-fluorouracil (500 mg/m²), leukovorin (20 mg/m²) og irinotekan (125 mg/m²)] opplevde en høy forekomst av alvorlig diaré (se pkt. 4.8). Derfor bør administrasjon av Vectibix i kombinasjon med IFL unngås (se pkt. 4.5).

Vectibix i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapiregimer

En randomisert, åpen multisenterstudie med 1053 pasienter evaluerte effekten av bevacizumab og kjemoterapeutiske regimer som inneholder oksaliplatin eller irinotekan med eller uten Vectibix i førstelinjebehandlingen av metastatisk kolorektalkreft. Det ble observert forkortet progresjonsfri overlevelsestid og økt dødelighet hos pasienter som fikk Vectibix som kombinasjonsterapi med bevacizumab og kjemoterapi. Det ble også observert en større frekvens av lungeemboli, infeksjoner (hovedsakelig av dermatologisk opprinnelse), diaré, elektrolyttforstyrrelser, kvalme, oppkast og dehydrering i behandlingsarmene som brukte Vectibix i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi. En ytterligere analyse av effektdata etter *KRAS*-status påviste ingen undergruppe av pasienter som hadde fordel av Vectibix i kombinasjon med oksaliplatin- eller irinotekanbasert kjemoterapi og bevacizumab. Det ble observert en tendens mot lavere overlevelse med Vectibix i undergruppen med *KRAS* av villtype i bevacizumab- og oksaliplatingruppen og en tendens mot lavere overlevelse med Vectibix i bevacizumab- og irinotekangruppen uansett *KRAS*-mutasjonsstatus. Derfor

bør ikke Vectibix administreres i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder bevacizumab (se pkt. 4.5 og 5.1).

Vectibix i kombinasjon med oksaliplatin-basert kjemoterapi hos pasienter med mutert *RAS* mCRC eller ukjent *RAS*-tumorstatus

Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder oksaliplatin, er kontraindisert hos pasienter med mutert *RAS* mCRC eller med en ukjent *RAS* mCRC-status (se pkt. 4.3 og 5.1).

I den primære analysen av en studie (n = 1183, 656 pasienter med *KRAS* av villtype (ekson 2) og 440 pasienter med muterte *KRAS*-tumorer) som evaluerte panitumumab i kombinasjon med infundert 5-fluorouracil, leukovorin og oksaliplatin (FOLFOX) sammenlignet med kun FOLFOX som førstelinjeterapi for mCRC, ble det observert en forkortet, progresjonsfri overlevelse (PFS) og generell overlevelsestid (OS) hos pasienter med muterte *KRAS*-tumorer som fikk panitumumab og FOLFOX (n = 221) kontra kun FOLFOX (n = 219).

En predefinert, retrospektiv undergruppe-analyse av 641 av de 656 pasientene med villtype *KRAS*-tumorer (ekson 2) fra studien, identifiserte ytterligere *RAS*-mutasjoner (*KRAS* [ekson 3 og 4] eller *NRAS* [ekson 2, 3, 4]) hos 16 % (n = 108) av pasientene. En forkorting av PFS og OS ble observert hos pasienter med muterte *RAS*-tumorer som fikk panitumumab og FOLFOX (n = 51) kontra kun FOLFOX (n = 57).

RAS-mutasjonsstatus bør fastslås av et erfarent laboratorium som benytter en validert testmetode (se pkt. 4.2). Dersom Vectibix skal brukes i kombinasjon med FOLFOX, anbefales det at mutasjonsstatus blir fastslått av et laboratorium som deltar i et *RAS* External Quality Assurance-program, eller at villtype *KRAS*-status bekreftes i et gjentatt forsøk.

Okulær toksisitet

Alvorlig keratitt og ulcerøs keratitt er blitt rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring. Pasienter som viser tegn og symptomer som kan tyde på keratitt, som akutt eller forverret øyeinflammasjon, lakrimasjon, følsomhet mot lys, uskarpt syn, øyesmerter og/eller røde øyne, bør straks henvises til øyelege.

Dersom en diagnose på ulcerøs keratitt bekreftes, bør behandling med Vectibix avbrytes eller seponeres. Dersom keratitt blir diagnostisert, bør man nøye vurdere fordeler og risiko ved fortsatt behandling.

Vectibix bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt keratitt, ulcerøs keratitt eller svært tørre øyne. Kontaktlinsebruk er også en risikofaktor for keratitt og ulcerasjon.

Pasienter med ECOG 2-status som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi

For pasienter med ECOG 2-status, anbefales det at man vurderer risiko opp mot fordeler før man begynner å behandle mCRC med Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi. En positiv vurdering av fordeler opp mot risiko har ikke blitt dokumentert hos pasienter med ECOG 2-status.

Eldre pasienter

Ingen vesentlige forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert hos pasienter som er eldre enn 65 år som ble behandlet med Vectibix som monoterapi. Det ble imidlertid rapportert om en økning i antall tilfeller med bivirkninger hos eldre pasienter som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med FOLFIRI- eller FOLFOX-kjemoterapi, sammenlignet med behandling med kjemoterapi alene (se pkt. 4.8).

Andre forholdsregler

Dette legemidlet inneholder 0,150 mmol natrium (tilsvarende 3,45 mg natrium) per ml konsentrat. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Data fra en interaksjonsstudie av Vectibix og irinotekan hos mCRC-pasienter viste at farmakokinetikken til irinotekan og den aktive metabolitten SN-38, ikke endres ved samtidig administrering av legemidlene. Resultatene fra en sammenligning på tvers av flere studier viser at irinotekanregimer (IFL eller FOLFIRI) har ingen effekt på farmakokinetikken til panitumumab.

Vectibix bør ikke administreres sammen med IFL-kjemoterapi eller kjemoterapi med bevacizumab. Det ble sett en høy forekomst av alvorlig diaré når panitumumab ble administrert sammen med IFL (se pkt. 4.4) og økt toksisitet og dødsfall når panitumumab ble kombinert med bevacizumab og kjemoterapi (se pkt. 4.4 og 5.1).

Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi som inneholder oksaliplatin er kontraindisert hos pasienter med mutert *RAS* mCRC eller med en ukjent *RAS* mCRC-status. En forkortet, progresjonsfri overlevelse og generell overlevelsestid ble observert i en klinisk studie hos pasienter med muterte *RAS*-tumorer som fikk panitumumab og FOLFOX (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Vectibix hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos menneske er ukjent. EGFR har vært implisert i kontroll av den prenatal utviklingen og kan være vesentlig for normal organogenese, proliferasjon og differensiering i det utviklende embryoet. Vectibix har derfor potensiale til å forårsake skade på fosteret når det gis til gravide.

Humant IgG krysser placentabarrieren, og panitumumab kan derfor overføres fra moren til det voksende fosteret. Kvinner i fruktbar alder må benytte egnet prevensjon under behandling med Vectibix og i 2 måneder etter siste dose. Dersom Vectibix brukes ved graviditet, eller pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, skal hun informeres om den potensielle risikoen for spontanabort og den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ikke klarlagt om panitumumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Siden humant IgG utskilles i morsmelk, er det også mulig at panitumumab utskilles. Potensialet for absorpsjon og skade på barnet etter inntak er ikke kjent. Det anbefales at kvinner ikke ammer under behandlingen med Vectibix og i 2 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Dyrestudier har vist reversible effekter på menstruasjonssyklusen og redusert fertilitet hos hunnaper (se pkt. 5.3). Panitumumab kan påvirke kvinners mulighet til å bli gravide.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dersom pasienter opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker syn og/eller konsentrasjons- og reaksjonsevne, bør de rådes til å avstå fra bilkjøring eller bruk av maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Basert på en analyse av samtlige mCRC-pasienter fra kliniske studier som fikk Vectibix enten som monoterapi og i kombinasjon med kjemoterapi (n = 2588), er de hyppigst rapporterte bivirkningene hudreaksjoner, som forekommer hos 93 % av pasientene. Disse reaksjonene er knyttet til de farmakologiske effektene av Vectibix, og de fleste er milde til moderate. Tjuefem (25) % av tilfellene er alvorlige (NCI-CTC grad 3) og < 1 % livstruende (NCI-CTC grad 4). For klinisk behandling av hudreaksjoner, deriblant anbefalte doseendringer, se pkt. 4.4.

Svært vanlig rapporterte bivirkninger som oppsto hos ≥ 20 % av pasientene, var gastrointestinale sykdommer [diaré (50 %), kvalme (41 %), oppkast (27 %), forstoppelse (23 %) og abdominale smerter (23 %)], generelle lidelser [fatigue (37 %), pyreksi (20 %)], stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer [anoreksi (27 %)], infeksjøs og parasittære sykdommer [paronyki (20 %)] og hud- og underhudssykdommer [utslett (45 %), acneiform dermatitt (39 %), pruritus (35 %), erytem (30 %) og tørr hud (22 %)].

Sammenheng av bivirkninger i tabellformat

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier av pasienter med mCRC som fikk panitumumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi (n = 2588), og fra spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasser	Bivirkninger				
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent frekvens*
Infeksjøs og parasittære sykdommer	Paronyki ¹	Pustulært utslett Cellulitt ¹ Urinveisinfeksjon Follikulitt Lokal infeksjon	Øyeinfeksjon Øyelokks- infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Leukopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet ¹		Anafylaktisk reaksjon ¹	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Anoreksi Hypomagnesemi	Hypokalsemi Dehydrering Hyperglykemi Hypofosfatemi			
Psykiatriske lidelser	Insomni	Angst			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet			
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Blefaritt Vekst av øyevipper Økt lakrimasjon Okulær hyperemi Tørre øyne Pruritus i øynene Øyeirritasjon	Øyelokks- betennelse Keratitt ¹	Ulcerøs keratitt ¹	
Hjertesykdommer		Takykardi	Cyanose		

MedDRA organklasser	Bivirkninger				
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent frekvens*
Karsykdommer		Dyp venetrombose Hypotensjon Hypertensjon Rødme			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste	Lungeemboli Epistaksis	Bronkospasme Tørre neseganger		Interstitiell lungesykdom ³
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ¹ Kvalme Oppkast Abdominal smerte Stomatitt Forstoppelse	Rektal blødning Tørr munn Dyspepsi Aftøs stomatitt Keilitt Gastroøsofageal refluks	Sprukne lepper Tørre lepper		
Hud- og underhuds- sykdommer	Acneiform dermatitt Utslett ^{1, 2} Erytem Pruritus Tørr hud Hudfissurer Akne Alopesi	Palmar-plantar erytrodysestesi- syndrom Hudulcerasjon Skorpedannelse Hypertrikose Onychoclasia Neglelidelse Hyperhidrose Dermatitt	Angioødem ¹ Hirsutisme Inngrodd negl Onykolyse	Hudnekrose ¹ Stevens- Johnsons syndrom ¹ Toksisk epidermal nekrolyse ¹	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Smerter i ekstremitetene			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (tretthet) Pyreksi Asteni Inflammasjon i slimhinnene Perifert ødem	Brystmerter Smerter Frysninger	Infusjonsrelaterte reaksjoner ¹		
Undersøkelser	Vekttap	Hypomagnesemi			

¹ Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor

² Utslett omfatter vanlige former for hudtoksisitet, hudeksfoliering, eksfoliativt utslett, papulært utslett, pruritisks utslett, erytematøst utslett, alminnelig utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, hudsår

³ Se pkt. 4.4 Pulmonale komplikasjoner

* Frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Sikkerhetsprofilen til Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi besto av de rapporterte bivirkninger av Vectibix (som monoterapi) og toksisitetene til kjemoterapien. Det ble ikke observert nye toksisiteter eller at allerede oppdagede toksisiteter ble forverret utover de forventede tilleggseffektene.

Hudreaksjoner var de hyppigst forekommende bivirkninger hos pasienter som ble gitt panitumumab i kombinasjon med kjemoterapi. Andre toksisiteter som ble hyppigere observert sammenlignet med monoterapi, omfatter hypomagnesemi, diaré og stomatitt. I sjeldne tilfeller førte disse toksisitetene til seponering av Vectibix eller av kjemoterapien.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale sykdommer

De rapporterte tilfellene av diaré var hovedsakelig milde eller moderate. Alvorlig diaré (NCI-CTC grad 3 og 4) ble rapportert hos 2 % av pasientene som ble behandlet med Vectibix som monoterapi, og hos 17 % av pasientene som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi.

Det har vært rapportert om akutt nyresvikt hos pasienter som utvikler diaré og dehydrering (se pkt. 4.4).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kliniske studier av monoterapi og kombinert mCRC (n = 2588) er det rapportert om infusjonsrelaterte reaksjoner (som oppsto innen 24 timer etter infusjon), som kan inkludere symptomer/tegn som frysninger, feber eller dyspné, hos ca. 4 % av pasientene som fikk behandling med Vectibix, hvorav < 1 % var alvorlige (NCI-CTC grad 3 og 4).

Det har oppstått ett tilfelle av dødelig angioødem hos en pasient med tilbakevendende og metastatisk plateepitelkreft i hode og hals, som ble behandlet med Vectibix i en klinisk studie. Det dødelige tilfellet oppsto etter reeksponering etter en tidligere episode av angioødem. Begge episodene oppsto mer enn 24 timer etter administrasjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Etter markedsføring har det også vært rapportert om overfølsomhetsreaksjoner som oppstår mer enn 24 timer etter infusjon.

Se pkt. 4.4 for informasjon om klinisk håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner.

Hud- og underhudssykdommer

Utslett forekom som oftest i ansikt, øvre brystregion og på ryggen, men kunne også omfatte ekstremitetene. I etterkant av utviklingen av alvorlige hud- og underhudsreaksjoner ble det rapportert om infeksiøse komplikasjoner inklusive sepsis, som i sjeldne tilfeller førte til død, cellulitt og lokale abscesser som krevde incisjon og drenering. Mediantid til de første symptomene på dermatologiske reaksjoner var 10 dager, og mediantid til symptomfrihet etter siste dose med Vectibix var 28 dager.

Paronyki var forbundet med hevelser i neglefalsen på tær og fingre.

Dermatologiske reaksjoner (inkludert effekter på neglene) som ble observert hos pasienter som ble behandlet med Vectibix eller andre EGFR-hemmere, er kjent for å være forbundet med den farmakologiske effekten av terapien.

I alle kliniske studier oppsto hudreaksjoner hos 93 % av pasientene som ble behandlet med Vectibix enten som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi (n = 2588). Disse bivirkningene var hovedsakelig utslett og acneiform dermatitt og var stort sett milde eller moderate. Alvorlige (NCI-CTC grad 3) hudreaksjoner ble rapportert hos 34 % og livstruende (NCI-CTC grad 4) hudreaksjoner ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med kjemoterapi (n = 1536). Livstruende og dødelige infeksiøse komplikasjoner, inkludert nekrotiserende fasciitt og sepsis, er observert hos pasienter behandlet med Vectibix (se pkt. 4.4).

For klinisk behandling av hudreaksjoner, deriblant anbefalte doseendringer, se pkt. 4.4.

Etter markedsføring har det vært rapportert om sjeldne tilfeller av hudnekrose, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4).

Okulær toksisitet

Ikke-alvorlige tilfeller av keratitt er observert hos 0,2–0,7 % av pasientene i kliniske forsøk. Etter markedsføring er det rapportert om alvorlig keratitt og ulcerøs keratitt i sjeldne tilfeller (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Det er ikke observert noen forskjell i sikkerhet eller effekt hos eldre pasienter (≥ 65 år) som ble behandlet med Vectibix som monoterapi. Et økt antall alvorlige bivirkninger har imidlertid blitt rapportert hos eldre pasienter som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med FOLFIRI- (45 % mot 37 %) eller FOLFOX- (52 % mot 37 %) kjemoterapi sammenlignet med kun kjemoterapi (se pkt. 4.4). Alvorlige bivirkninger med størst økning var diaré hos pasienter som ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med enten FOLFOX eller FOLFIRI, og dehydrering og lungeemboli da pasienter ble behandlet med Vectibix i kombinasjon med FOLFIRI.

Sikkerheten til Vectibix har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opptil 9 mg/kg har blitt testet i kliniske utprøvinger. Overdose er rapportert ved doser på inntil to ganger anbefalt terapeutisk dose (12 mg/kg). De observerte bivirkningene inkluderte hudtoksisitet, diaré, dehydrering og fatigue (tretthet) og var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen ved anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC08

Virkningsmekanisme

Panitumumab er et rekombinant, fullstendig humant IgG2 monoklonalt antistoff som binder seg med høy affinitet og spesifisitet til det humane EGFR. EGFR er et transmembran-glykoprotein som tilhører en undergruppe av type I reseptortyrosinkinaser inklusive EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 og HER4. EGFR fremmer celleveksten i normalt epitelvev, inklusive huden og hårfolliklene, og uttrykkes i ulike kreftceller.

Panitumumab binder seg til EGFRs ligandbindende domene og hemmer reseptorautofosforylering induisert av alle kjente EGFR-ligander. Panitumumabs binding til EGFR resulterer i internalisering av reseptoren, hemmet cellevekst, induksjon av apoptose og redusert produksjon av interleukin 8 og vaskulær endotelial vekstfaktor.

KRAS-genet (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) og *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homolog) er nært beslektede medlemmer av *RAS*-onkogenfamilien. *KRAS*- og *NRAS*-genene koder små, GTP-bindende proteiner som er involvert i signaltransduksjon. Flere typer stimuli, inklusive stimulus fra EGFR, aktiverer *KRAS* og *NRAS*, som i sin tur stimulerer andre intracellulære proteiner til å promotere celleproliferasjon, celleoverlevelse og angiogenese.

Aktiverende mutasjoner i *RAS*-genene forekommer hyppig i ulike tumorer hos menneske og er delaktig i både onkogenese og tumorprogresjon.

Farmakodynamiske effekter

In vitro undersøkelser og *in vivo* dyrestudier har vist at panitumumab hemmer vekst og overlevelse av tumorceller som uttrykker EGFR. Det ble ikke observert noen antitumoreffekter av panitumumab i xenografts fra tumor hos menneske som manglet EGFR-uttrykk. Dyrestudier der panitumumab ble kombinert med strålebehandling, kjemoterapi eller andre målrettede terapeutiske legemidler resulterte i en økning i antitumoreffekter sammenlignet med strålebehandling, kjemoterapi eller målrettede terapeutiske legemidler alene.

Dermatologiske reaksjoner (inkludert effekter på neglene) som ble observert hos pasienter som ble behandlet med Vectibix eller andre EGFR-hemmere, er kjent for å være forbundet med den farmakologiske effekten av behandlingen (med kryssreferanse til pkt. 4.2 og 4.8).

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner, kan immunogenisitet oppstå. Data vedrørende utviklingen av anti-panitumumab antistoffer er evaluert ved hjelp av to ulike immunologiske screeningtester for påvisning av anti-panitumumab antistoffer (en ELISA-test som påviser antistoffer med høy affinitet og en biosensor immunanalyse som påviser antistoffer med både høy og lav affinitet). For pasienter med serum som testet positivt i en av de immunologiske screeningstestene, ble en *in vitro* biologisk undersøkelse utført for å påvise nøytraliserende antistoffer.

Som monoterapi:

- Forekomsten av bindende antistoffer (ikke inkludert pasienter som enten var positive før dosen ble administrert eller som var forbigående positive) var < 1 % påvist ved syre-dissosiasjons ELISA-testen og 3,8 % ved Biacore-testen.
- Forekomsten av nøytraliserende antistoffer (ikke inkludert pasienter som enten var positive før dosen ble administrert eller som var forbigående positive) var < 1 %.
- Sammenlignet med pasienter som ikke utviklet antistoffer, er det ikke observert noen sammenheng mellom forekomsten av anti-panitumumab antistoffer og farmakokinetikk, effekt og sikkerhet.

I kombinasjon med irinotekan- eller oksaliplatinbasert kjemoterapi:

- Forekomsten av bindende antistoffer (ikke inkludert pasienter som var positive før dosen ble administrert) var 1 % ved syre-dissosiasjons ELISA-testen og < 1 % ved Biacore-testen.
- Forekomsten av nøytraliserende antistoffer (ikke inkludert pasienter som var positive før dosen ble administrert) var < 1 %.
- Det ble ikke funnet tegn til endring av sikkerhetsprofilen hos pasienter som testet positivt for antistoffer til Vectibix.

Påvisning av antistoffer avhenger av testens sensitivitet og spesifisitet. Den observerte forekomsten av antistoffpositivitet i en test kan være påvirket av flere faktorer inklusive testmetoden, behandling av prøver, tidspunkt for datainnsamling, samtidig medisiner og underliggende sykdom. Det kan derfor være misvisende å sammenligne forekomsten av antistoffer sett i forhold til andre produkter.

Klinisk effekt ved monoterapi

Effekten av Vectibix som monoterapi hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) som hadde sykdomsprogresjon under eller etter tidligere kjemoterapi, ble undersøkt i åpne, enarmede studier (585 pasienter) og i to randomiserte, kontrollerte studier ved sammenligning med beste støttebehandling (463 pasienter) og ved sammenligning med cetuximab (1010 pasienter).

En multinasjonalt, randomisert, kontrollert studie ble foretatt hos 463 pasienter med metastatisk karsinom i kolon eller rektum som uttrykte EGFR, etter bekreftet svikt i oksaliplatin- og irinotekanregimene. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 og fikk enten en dose på 6 mg/kg Vectibix én gang annenhver uke samt beste støttebehandling (BSC) (ikke medregnet kjemoterapi) eller BSC alene. Pasientene fikk behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntraff.

Ved sykdomsprogresjon kunne pasientene som hadde fått BSC alene, velge å bli overført til en følgestudie og få en dose på 6 mg/kg én gang annenhver uke.

Det primære endepunktet var PFS. Studien ble retrospektivt analysert med villtype *KRAS*-status (ekson 2) i forhold til mutert *KRAS*-status (ekson 2). Tumorprøver fra primær reseksjon av kolorektalkreft ble analysert for forekomst av de syv vanligste aktiverende mutasjonene i *KRAS*-genets kodon 12 og 13. 427 (92 %) av pasientene var evaluerbare for *KRAS*-status, hvorav 184 hadde mutasjoner. Resultatene fra en analyse av effekt justert for mulig skjevhet fra ikke-planlagte tumorvurderinger, er vist i tabellen nedenfor. Det var ingen forskjell på observert total overlevelse (OS) i noen av gruppene.

	Villtype <i>KRAS</i> populasjon (ekson 2)		Mutert <i>KRAS</i> populasjon (ekson 2)	
	Vectibix pluss BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix pluss BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Responstrate (vurdert av utprøver) ^a (95 % KI)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Stabil sykdom	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Hasard ratio (95 % KI)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Median (uker)	16,0	8,0	8,0	8,0

KI = konfidensintervall

^a Hos pasienter som byttet til panitumumab etter progresjon ved BSC alene (95 % KI)

I en undersøkende analyse av lagrede tumorprøver fra studien, ble det funnet objektiv respons hos 11 av 72 pasienter (15 %) med villtype *RAS*-tumorer som fikk panitumumab, sammenlignet med kun 1 av 95 pasienter (1 %) med mutert *RAS*-tumorstatus. Behandling med panitumumab var dessuten forbundet med bedret PFS sammenlignet med BSC hos pasienter med villtype *RAS*-tumorer (HR = 0,38 [95 % KI: 0,27, 0,56]), men ikke hos pasienter med tumorer med *RAS*-mutasjon (HR = 0,98 [95 % KI: 0,73, 1,31]).

Effekten av Vectibix ble også evaluert i en åpen studie hos pasienter med villtype *KRAS* (ekson 2) mCRC. Til sammen ble 1010 pasienter som var refraktære overfor kjemoterapi randomisert 1:1 til å motta Vectibix eller cetuximab for å teste om Vectibix var like god (non-inferior) som cetuximab. Det primære endepunktet var OS. Sekundære endepunkter inkluderte PFS og objektiv responsrate (ORR).

Resultatene av effekt for studien presenteres i tabellen nedenfor.

Villtype <i>KRAS</i> populasjon (ekson 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Median (måneder) (95 % KI)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Hasard ratio (95 % KI)	0,97 (0,84, 1,11)	
PFS		
Median (måneder) (95 % KI)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Hasard ratio (95 % KI)	1,00 (0,88, 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % KI)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odds ratio (95 % KI)	1,15 (0,83, 1,58)	

Totalt sett var sikkerhetsprofilen for panitumumab lik sikkerhetsprofilen for cetuximab, særlig med henblikk på hudtoksisitet. Infusjonsreaksjoner forekom imidlertid hyppigere med cetuximab (13 %

mot 3 %), men elektrolyttforstyrrelser forekom hyppigere med panitumumab, særlig hypomagnesemi (29 % mot 19 %).

Klinisk effekt i kombinasjon med kjemoterapi

Hos pasienter med mCRC med villtype RAS, ble PFS, OS og ORR forbedret hos pasienter som fikk panitumumab pluss kjemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI) sammenlignet med dem som kun fikk kjemoterapi. For pasienter med ytterligere RAS-mutasjoner utover KRAS-genets ekson 2 var det ikke sannsynlig at de ville ha nytte av panitumumab i tillegg til FOLFIRI, og en ugunstig effekt ble observert når panitumumab ble brukt i tillegg til FOLFOX hos disse pasientene. BRAF-mutasjoner i ekson 15 ble funnet å være prognostisk for dårligere utfall. BRAF-mutasjoner var ikke prediktive for utfallet av behandling med panitumumab i kombinasjon med FOLFOX eller FOLFIRI.

Førstelinje kombinasjon med FOLFOX

Effekten av Vectibix i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (FOLFOX) ble evaluert i en randomisert, kontrollert studie av 1183 mCRC-pasienter hvor det primære endepunktet var PFS. Andre viktige endepunkter omfattet OS, ORR, responstid, progresjonstid (TTP) og responsvarighet. Studien ble prospektivt analysert etter KRAS-tumorstatus (ekson 2), som var mulig å evaluere hos 93 % av pasientene.

En predefinert, retrospektiv undergruppe-analyse av 641 av de 656 pasientene med villtype KRAS (ekson 2) mCRC ble gjennomført. Tumorprøver fra pasienter med villtype KRAS-status i ekson 2 (kodon 12/13) ble testet for ytterligere RAS-mutasjoner i KRAS ekson 3 (kodon 61) og ekson 4 (kodon 117/146) og NRAS ekson 2 (kodon 12/13), ekson 3 (kodon 61) og ekson 4 (kodon 117/146) og BRAF ekson 15 (kodon 600). Forekomsten av disse ytterligere RAS-mutasjonene i villtype KRAS ekson 2-populasjonen var omkring 16 %.

Resultatene fra pasientene med villtype RAS mCRC og mutert RAS mCRC presenteres i tabellen nedenfor.

	Vectibix pluss FOLFOX (måneders) Median (95 % KI)	FOLFOX (måneders) Median (95 % KI)	Forskjell (måneders)	Hasard ratio (95 % KI)
Villtype RAS populasjon				
PFS	10,1 (9,3, 12,0)	7,9 (7,2, 9,3)	2,2	0,72 (0,58, 0,90)
OS	26,0 (21,7, 30,4)	20,2 (17,7, 23,1)	5,8	0,78 (0,62, 0,99)
Mutert RAS populasjon				
PFS	7,3 (6,3, 7,9)	8,7 (7,6, 9,4)	-1,4	1,31 (1,07, 1,60)
OS	15,6 (13,4, 17,9)	19,2 (16,7, 21,8)	-3,6	1,25 (1,02, 1,55)

Ytterligere mutasjoner i KRAS og NRAS ved ekson 3 (kodon 59) ble identifisert (n = 7). En undersøkende analyse viste sammenfallende resultater med dataene i foregående tabell.

Kombinasjon med FOLFIRI

Effekten av Vectibix i andrelinje i kombinasjon med irinotekan, 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (FOLFIRI) ble evaluert i en randomisert, kontrollert studie av 1186 mCRC-pasienter hvor de primære endepunktene var OS og PFS. Andre viktige endepunkter omfattet ORR, responstid, TTP og responsvarighet. Studien ble prospektivt analysert etter KRAS-tumorstatus (ekson 2), som var mulig å evaluere hos 91 % av pasientene.

En predefinert retrospektiv undergruppe-analyse av 586 av de 597 pasientene med villtype *KRAS* (ekson 2) mCRC ble gjennomført, der tumorprøver fra disse pasientene ble testet for ytterligere *RAS*- og *BRAF*-mutasjoner som beskrevet ovenfor. Påvisningen av *RAS/BRAF* var 85 % (1014 av 1186 randomiserte pasienter). Forekomsten av disse ytterligere *RAS*-mutasjonene (*KRAS* ekson 3, 4 og *NRAS* ekson 2, 3, 4) i populasjonen med villtype *KRAS* (ekson 2) var omkring 19 %. Forekomsten av mutasjonen *BRAF* ekson 15 i populasjonen med villtype *KRAS* (ekson 2) var omkring 8 %. Resultatene av effekt hos pasienter med villtype *RAS* mCRC og mutert *RAS* mCRC er vist i tabellen nedenfor.

	Vectibix pluss FOLFIRI (måneders) Median (95 % KI)	FOLFIRI (måneders) Median (95 % KI)	Hasard ratio (95 % KI)
Villtype <i>RAS</i> populasjon			
PFS	6,4 (5,5, 7,4)	4,6 (3,7, 5,6)	0,70 (0,54, 0,91)
OS	16,2 (14,5, 19,7)	13,9 (11,9, 16,0)	0,81 (0,63, 1,02)
Mutert <i>RAS</i> populasjon			
PFS	4,8 (3,7, 5,5)	4,0 (3,6, 5,5)	0,86 (0,70, 1,05)
OS	11,8 (10,4, 13,1)	11,1 (10,2, 12,4)	0,91 (0,76, 1,10)

Effekten av Vectibix i førstelinje i kombinasjon med FOLFIRI ble undersøkt i en enkeltarmet studie med 154 pasienter, der det primære endepunktet var objektiv responsrate (ORR). Andre nøkkelpunkter var PFS, responstid, TTP og responsvarighet.

En predefinert retrospektiv undergruppe-analyse av 143 av de 154 pasientene med villtype *KRAS* (ekson 2) mCRC ble gjennomført, der tumorprøver fra disse pasientene ble testet for ytterligere *RAS*-mutasjoner. Forekomsten av disse *RAS*-mutasjonene (*KRAS* ekson 3, 4 og *NRAS* ekson 2, 3, 4) i populasjonen med villtype *KRAS* (ekson 2) var omkring 10 %.

Resultatene hos pasienter med villtype *RAS* mCRC og mutert *RAS* mCRC fra den primære analysen er vist i tabellen nedenfor.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Villtype <i>RAS</i> (n = 69)	Mutert <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95 % KI)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Median PFS (måneders) (95 % KI)	11,2 (7,6, 14,8)	7,3 (5,8, 7,5)
Median responsvarighet (måneders) (95 % KI)	13,0 (9,3, 15,7)	5,8 (3,9, 7,8)
Median TTP (måneders) (95 % KI)	13,2 (7,8, 17,0)	7,3 (6,1, 7,6)

Førstelinje kombinasjon med bevacizumab og oksaliplatin- eller irinotekan-basert kjemoterapi

I en randomisert, åpen, kontrollert klinisk studie ble kjemoterapi (oksaliplatin eller irinotekan) og bevacizumab gitt med og uten panitumumab i førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft (n = 1053 [n = 823 oksaliplatingruppe, n = 230 irinotekangruppe]). Panitumumab-behandling ble avbrutt på grunn av at det i en interimanalyse ble observert en statistisk signifikant reduksjon av PFS hos pasienter som fikk panitumumab.

Det overordnede studiemålet var sammenligning av PFS i oksaliplatingruppen. Ved den endelige analysen var hasard ratio for PFS 1,27 (95 % KI: 1,06, 1,52). Median PFS var henholdsvis 10,0 (95 % KI: 8,9, 11,0) og 11,4 (95 % KI: 10,5, 11,9) måneder i panitumumab- og ikke-panitumumabarmen. Det var en økning i dødeligheten i panitumumabarmen. Hasard ratio for generell overlevelse var 1,43 (95 % KI: 1,11, 1,83). Median, total overlevelse var 19,4 (95 % KI: 18,4, 20,8) og 24,5 (95 % KI: 20,4, 24,5) i panitumumabarmen og ikke-panitumumabarmen.

En ytterligere analyse av effektdata etter *KRAS*-status (ekson 2) påviste ingen undergruppe av pasienter som hadde fordel av Vectibix i kombinasjon med oksaliplatin- eller irinotekanbasert kjemoterapi og bevacizumab. For delsettet med *KRAS* av villtype i oksaliplatingruppen var hasard ratio for PFS 1,36 med 95 % KI: 1,04–1,77. For mutert *KRAS*-delsettet var hasard ratio for PFS 1,25, med 95 % KI: 0,91–1,71. En tendens mot bedre OS i kontrollarmen ble observert i undergruppen med *KRAS* av villtype i oksaliplatingruppen (hasard ratio = 1,89; 95 % KI: 1,30, 2,75). Det ble også observert en tendens mot lavere overlevelse med panitumumab i irinotekangruppen uansett *KRAS*-mutasjonsstatus. Generelt sett er panitumumab-behandling kombinert med kjemoterapi og bevacizumab forbundet med en ufordelaktig nytte/risiko-profil uansett tumorens *KRAS*-mutasjonsstatus.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vectibix i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kolorektalkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vectibix administrert som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi utviser ikke-lineær farmakokinetikk.

Ved administrasjon av en enkeltdose med panitumumab gitt som en 1 times infusjon økte arealet under konsentrasjonskurven (AUC) mer enn proporsjonalt med dose, og clearance (Cl) av panitumumab sank fra 30,6 til 4,6 ml/dag/kg idet dosen økte fra 0,75 til 9 mg/kg. Ved doser over 2 mg/kg øker imidlertid AUC for panitumumab omtrent proporsjonalt med dosen.

Ved anbefalt doseregime (6 mg/kg gitt én gang annenhver uke som en 1 times infusjon) nådde konsentrasjonene av panitumumab steady-state ved tredje infusjon med gjennomsnittlig (\pm standardavvik [SD]) høyest og lavest konsentrasjon ved 213 ± 59 og 39 ± 14 mikrog/ml. Gjennomsnittlig (\pm SD) AUC_{0-tau} og Cl var henholdsvis 1306 ± 374 mikrog•dag/ml og $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dag. Halveringstiden var ca. 7,5 dager (område: 3,6 til 10,9 dager).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble foretatt for å undersøke utvalgte kovariaters potensielle virkning på farmakokinetikken til panitumumab. Resultatene antyder at alder (21–88), kjønn, rase, hepatisk funksjon, nyrefunksjon, kjemoterapeutiske midler og EGFR-membranfargingsintensitet (1+, 2+, 3+) i tumorcellene ikke hadde noen synlig innvirkning på farmakokinetikken til panitumumab.

Det er ikke gjennomført noen kliniske studier med det formål å undersøke farmakokinetikken til panitumumab hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning, var som følger:

Utslett og diaré var de viktigste funnene i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering i opptil 26 uker hos cynomolgus-aper. Disse funnene ble observert ved doser omtrent tilsvarende den anbefalte dosen til mennesker og var reversible ved seponering av panitumumab. Utslett og diaré observert hos aper

anses å være knyttet til den farmakologiske effekten til panitumumab og er samsvarende med toksisiteten sett med andre anti-EGFR-hemmere.

Det er ikke gjennomført studier for å evaluere det mutagene og karsinogene potensialet til panitumumab.

Dyrestudiene er utilstrekkelige med hensyn til embryoføtal utvikling, da føtale eksponeringsnivåer for panitumumab ikke ble undersøkt. Panitumumab har vist seg å forårsake aborter og/eller fosterdød hos cynomolgus-aper når det gis under organogenesen ved doser omtrent tilsvarende den anbefalte dosen til mennesker.

Det er ikke utført formelle studier på fertilitet hos hanner. Mikroskopisk evaluering av reproduksjonsorganer hos hanner i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos cynomolgus-aper viste ingen forskjell ved doser inntil ca. 5 ganger anbefalt dose hos mennesker (basert på mg/kg), sammenlignet med kontrollgruppen. Fertilitetsstudier utført på hunner av cynomolgus-aper viste at panitumumab kan gi forlenget menstruasjonssyklus og/eller amenoré og redusert drektighetsprosent ved alle evaluerte doser.

Studier av pre- og postnatal utvikling hos dyr er ikke utført med panitumumab. Alle pasienter skal informeres om den potensielle risikoen av panitumumab med hensyn til pre- og postnatal utvikling før behandlingen med Vectibix påbegynnes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Iseddik (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Vectibix inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatiske midler. Preparatet skal brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (glass type I) med propp av elastomer, aluminiumsforsegling og flip-off-hette av plast. Ett hetteglass inneholder: 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakning med 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vectibix er kun til engangsbruk. Vectibix skal fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning av kyndig helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes. Vectibix skal inspiseres visuelt før administrering. Oppløsningen skal være fargeløs og kan inneholde gjennomsiktige til hvite, synlige amorfe, proteinholdige partikler (som vil bli fjernet ved in-line filtrering). Vectibix skal ikke administreres dersom utseendet ikke er som beskrevet over. Bruk kun en hypodermisk nål som er 21 gauge eller mindre i diameter og trekk opp riktig mengde Vectibix for en dose på 6 mg/kg. Bruk ikke nålefritt utstyr (f.eks. hetteglassadaptere) til å trekke opp innholdet i hetteglasset. Fortynnes i totalt 100 ml væske. Den endelige konsentrasjonen skal ikke overstige 10 mg/ml. Doser som er høyere enn 1000 mg, bør fortynnes i 150 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.2). Den fortynnede oppløsningen blandes ved forsiktig vending. Skal ikke ristes.

Kast hetteglasset og eventuell gjenværende væske i hetteglasset etter engangsbruk.

Det er ikke observert noen uforlikeligheter mellom Vectibix og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i poser av polyvinylklorid eller polyolefin.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. desember 2007
Dato for siste fornyelse: 15. januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Immunex Rhode Island Corporation (ARI)
40 Technology Way
West Greenwich,
Rhode Island
02817
USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive Vectibix, får informasjonsmateriale som forteller dem om viktigheten av å påvise *RAS* (*KRAS* og *NRAS*) før behandling med panitumumab. Hovedelementene i disse informasjonsmaterialene vil være som følger:

- Kort presentasjon av Vectibix-indikasjonen og formålet med dette verktøyet
- Kort presentasjon av *RAS* og dens rolle i virkningsmekanismen til panitumumab
- Informasjon om at hos pasienter med muterte *RAS*-tumorer, har panitumumab vist seg å ha en skadelig effekt i kombinasjon med FOLFOX og ingen effekt som monoterapi og i kombinasjon med FOLFIRI
- Anbefaling om at Vectibix:
 - kun bør brukes hos pasienter som har villtype *RAS*-tumorer
 - ikke bør brukes som monoterapi eller i kombinasjon med FOLFIRI hos pasienter som har muterte *RAS*-tumorer eller pasienter som har tumorer som ikke har blitt testet for *RAS*-status
 - er kontraindisert i kombinasjon med FOLFOX hos pasienter med muterte *RAS*-tumorer eller hos pasienter med ukjent *RAS*-tumorstatus.
- Informasjon om hvordan *RAS*-testingen bør foregå

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal bli enig om materialenes utforming og innhold med vedkommende myndighet i hver enkelt medlemsstat.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vectibix 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
panitumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg panitumumab.
Hvert hetteglass inneholder 400 mg panitumumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumacetattrihydrat, iseddik, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

x1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vectibix 20 mg/ml sterilt konsentrat
panitumumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vectibix 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning panitumumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vectibix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vectibix
3. Hvordan du bruker Vectibix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vectibix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vectibix er og hva det brukes mot

Vectibix brukes til behandling av metastatisk kolorektalkreft (kreft i tarmen) for voksne pasienter med en bestemt type kreft som kalles "villtype RAS-tumor". Vectibix brukes enten alene eller sammen med andre legemidler mot kreft.

Vectibix inneholder virkestoffet panitumumab, som tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer. De monoklonale antistoffene er proteiner som gjenkjenner og fester seg (binder seg) til andre unike proteiner i kroppen.

Panitumumab gjenkjenner og binder seg spesifikt til et protein som kalles epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), som finnes på overflaten av visse kreftceller. Når vekstfaktorer (andre proteiner som finnes i kroppen) fester seg til en EGFR, stimuleres kreftcellen til å vokse og dele seg. Panitumumab binder seg til EGFR og hindrer kreftcellen i å motta informasjonen den trenger for å vokse og dele seg.

2. Hva du må vite før du bruker Vectibix

Bruk ikke Vectibix

- dersom du er allergisk overfor panitumumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du tidligere har hatt eller har tegn til interstitiell pneumonitt (opphovning i lungene som forårsaker hoste og pustebesvær) eller lungefibrose (arrdannelse og fortykkelse i lungene med kortpustethet).
- sammen med oksaliplatinbasert kjemoterapi, dersom RAS-testen din påviser at du har en mutert RAS-tumor, eller dersom din RAS-tumorstatus er ukjent. Spør legen din dersom du er usikker på din RAS-tumorstatus.

Advarsler og forsiktighetsregler

Du kan oppleve hudreaksjoner eller alvorlig hevelse og vevsskade. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom reaksjonene forverres eller blir svært smertefulle. Dersom du får en alvorlig hudreaksjon, kan det hende at legen din vil anbefale en endring i Vectibix-doseringen. Dersom du får en alvorlig infeksjon eller feber som følge av hudreaksjoner, kan det hende at legen stopper behandlingen med Vectibix.

Det er anbefalt å begrense eksponeringen for sol mens du får Vectibix og dersom hudreaksjoner oppstår, da sollys kan forverre disse. Bruk solkrem og hatt dersom du skal eksponeres for sollys. Legen din kan anbefale deg å bruke fuktighetskrem, solkrem (solfaktor > 15), topisk steroidkrem og/eller peroralt antibiotika. Dette er tiltak som kan bidra til å behandle hudreaksjoner som kan oppstå ved bruk av Vectibix.

Legen vil kontrollere blodnivåene dine av forskjellige stoffer, som magnesium, kalsium og kalium før du begynner behandlingen med Vectibix. Legen vil også kontrollere blodnivåene dine av magnesium og kalsium regelmessig under behandlingen og i opptil 8 uker etter at behandlingen er fullført. Hvis disse nivåene er for lave, kan legen forskrive et egnet tilskudd.

Hvis du opplever kraftig diaré, informer legen eller sykepleieren din. Dette er fordi det kan hende at kroppen din mister mye vann (bli dehydrert), noe som kan skade nyrene dine.

Fortell legen din dersom du bruker kontaktlinser og/eller tidligere har hatt øyeproblemer som f.eks. svært tørre øyne, betennelse i hornhinnen eller sår på hornhinnen.

Hvis du utvikler akutt eller får forverret rødhet og smerte i øynene, økt tåreutskillelse, uskarpt syn og/eller følsomhet mot lys, må du umiddelbart informere legen eller sykepleieren din, da det kan hende at du trenger umiddelbar behandling (se "Mulige bivirkninger" under).

Ut fra alderen din (eldre enn 65 år) eller din generelle helsetilstand, vil legen din snakke med deg om hvorvidt du vil tåle å bruke Vectibix sammen med kjemoterapi.

Andre legemidler og Vectibix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Vectibix skal ikke brukes sammen med bevacizumab (et annet monoklonalt antistoff som brukes mot kreft i tarmen) eller med en kjemoterapikombinasjon som kalles "IFL".

Graviditet og amming

Vectibix har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen din om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Vectibix kan påvirke fosteret eller muligheten til å beholde fosteret.

Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, bør du bruke sikre prevensjonsmidler under behandling med Vectibix og i 2 måneder etter siste dose.

Amming anbefales ikke under behandling med Vectibix og i 2 måneder etter siste dose. Det er viktig at du forteller legen din det hvis du planlegger å amme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør snakke med legen din før du kjører bil eller bruker maskiner, da enkelte av bivirkningene kan svekke din evne til å gjøre dette på en sikker måte.

Vectibix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,150 mmol natrium (tilsvarende 3,45 mg natrium) per ml konsentrat. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (salfattig diett).

3. Hvordan du bruker Vectibix

Vectibix gis (administreres) hos en lege med erfaring innen bruk av legemidler mot kreft.

Vectibix gis (administreres) intravenøst (inn i en blodåre) ved hjelp av en infusjonspumpe (et instrument som gir en langsom injeksjon).

Den anbefalte dosen Vectibix er 6 mg/kg (milligram per kilogram kroppsvekt) gitt én gang annenhver uke. Behandlingen vil vanligvis bli gitt over ca. 60 minutter.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste og vanligste bivirkningene for Vectibix er angitt nedenfor:

Infusjonsreaksjoner

Under eller etter behandling kan du få en infusjonsreaksjon. Reaksjonen kan være mild eller moderat (forekommer sannsynligvis hos ca. 4 av 100 pasienter som får behandling med Vectibix), eller alvorlig (forekommer sannsynligvis hos mindre enn 1 av 100 pasienter som får behandling med Vectibix). Symptomene kan omfatte hodepine, utslett, kløe eller elveblest, rødming, hevelser (ansikt, lepper, munn, rundt øynene og i svelget), rask og uregelmessig hjerterytme, rask puls, svette, kvalme, oppkast, svimmelhet, puste- eller svelgevansker eller blodtrykksfall som kan være alvorlig eller livstruende og som i svært sjeldne tilfeller kan føre til dødsfall. Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart. Legen kan bestemme at hastigheten på infusjonen skal reduseres eller at du ikke lenger skal få behandling med Vectibix.

Allergiske reaksjoner

I svært sjeldne tilfeller har det forekommet alvorlige allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner) med symptomer som ligner på infusjonsreaksjoner (se "Infusjonsreaksjoner") mer enn 24 timer etter behandling, og som har fått dødelig utfall. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever symptomer på en allergisk reaksjon på Vectibix, inkludert, men ikke begrenset til, pustevansker, tranghet i brystet, følelse av å kveles, svimmelhet eller besvimelse.

Hudreaksjoner

Hudrelaterte reaksjoner er sannsynlig hos 90 av 100 pasienter som tar Vectibix og er vanligvis milde til moderate. Hudutslettet er vanligvis aknelignende og opptrer ofte i ansikt, på øvre del av brystet og ryggen, men kan forekomme på alle deler av kroppen. Noen utslett er forbundet med rødhet, kløe og flassing av huden, som kan bli alvorlig. I noen tilfeller kan det gi infiserte sår som krever medisinsk og/eller kirurgisk behandling, eller forårsake alvorlige hudinfeksjoner som i sjeldne tilfeller kan være dødelige. I sjeldne tilfeller kan pasientene oppleve blemmer i huden, munnen, øynene og kjønnsorganene, noe som kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon kalt "Stevens-Johnsons syndrom",

eller blemmer i huden, som kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon kalt ”toksisk epidermal nekrolyse”. Ta kontakt med legen umiddelbart dersom du opplever å få blemmer. Langvarig eksponering for sol kan forverre utslettet. Tørr hud, sprekker i huden på fingrer eller tær, infeksjon eller betennelse i neglesengen på fingrer eller tær (paronyki) er også rapportert. Når behandlingen holdes tilbake eller avsluttes, vil hudreaksjonene som regel gå over. Legen kan beslutte å behandle utslettet, justere dosen eller avslutte behandlingen med Vectibix.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- for få røde blodlegemer (anemi); for lite kalium i blodet (hypokalemi); for lite magnesium i blodet (hypomagnesemi)
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- lokalt eller utbredt utslett som kan ha hevelser (med eller uten prikker), eller være kløende, rødt eller flassende
- hårtap (alopesi); munnsår og forkjølelsessår (stomatitt); slimhinnebetennelse (betennelse i munnen)
- diaré; kvalme; oppkast; magesmerter; forstoppelse; langvarig mangel på matlyst (anoreksi); vekttap
- kronisk tretthet/utmattelse; feber eller økt kroppstemperatur (pyreksi); mangel eller tap av styrke (asteni); oppsamling av væske i armer og bein (perifert ødem)
- ryggmerter
- søvnløshet (insomni)
- hoste; pustebesvær (dyspné)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- for få hvite blodlegemer (leukopeni); for lite kalsium i blodet (hypokalsemi); for lite fosfater i blodet (hypofosfatemi); for mye glykose i blodet (hyperglykemi)
- vekst av øyevipper; økt tåreutskillelse (lakrimasjon); røde øyne (okulær hyperemi); tørre øyne; kløe i øynene (pruritus i øynene); øyeirritasjon; øyelokksbetennelse (blefaritt)
- hudsår; skorpedannelse; unormalt kraftig hårvekst (hypertrikose); rødme og hovenhet i håndflater eller fotsåler (hånd/fot-syndrom); overdreven svetting (hyperhidrose); hudreaksjon (dermatitt)
- spredning av infeksjon under huden (cellulitt); betennelse i hårfolliklene (follikulitt); lokal infeksjon; utslett med verkfylte blemmer (pustulært utslett); urinveisinfeksjon
- neglelidelser; negler som brekker (onychoclasia)
- uttørking (dehydrering)
- munntørrhet; fordøyelsesbesvær (dyspepsi); blødning i endetarmen (rektal blødning); betennelse i leppene (keilitis); halsbrann (gastroøsofageal refluks)
- brystmerter; smerter; frysninger; smerte i armer og bein; immunitetsreaksjon (overfølsomhet); rask hjerterytme (takykardi)
- blodpropp i lungene (lungeemboli), der symptomene kan være plutselig kortpustethet eller brystmerter; neseblødning (epistaksis); blodpropp i en dyp vene (dyp venetrombose); høyt blodtrykk (hypertensjon); rødme
- hodepine; svimmelhet; angst

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- blåaktig farge på hud og slimhinner (cyanose)
- betennelse i hornhinnen i øyet (keratitt)
- øyelokksirritasjon; sprukne lepper og/eller tørre lepper; øyeinfeksjon; øyelokksinfeksjon; tørre neseganger; løsning av neglene (onykolyse); inngrodd negl; uvanlig sterk hårvekst (hirsutisme)

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- sår på hornhinnen (ulcerøs keratitt, en alvorlig tilstand med sår dannelse i øyets hornhinne som krever umiddelbar behandling)
- hudvevsdød (hudnekrose)

- alvorlig hudreaksjon med blemmer i huden, munnen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom)
- alvorlig hudreaksjon med blemmer i huden (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vectibix

Vectibix oppbevares hos legen/institusjonen der legemidlet skal brukes.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter ”Utløpsdato”/”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vectibix

- Hver ml konsentrat inneholder 20 mg panitumumab. Hvert hetteglass inneholder enten 100 mg panitumumab i 5 ml, eller 400 mg panitumumab i 20 ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumacetattrihydrat, iseddik og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Vectibix ser ut og innholdet i pakningen

Vectibix er en fargeløs væske som kan inneholde synlige partikler, og leveres i et hetteglass. Hver pakke inneholder ett hetteglass med konsentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Tilvirker

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Tilvirker

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vectibix er kun til engangsbruk. Vectibix skal fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning av kyndig helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes. Vectibix skal inspiseres visuelt før administrering. Oppløsningen skal være fargeløs og kan inneholde gjennomsiktige til hvite, synlige amorfe, proteinholdige partikler (som vil bli fjernet ved in-line filtrering). Vectibix skal ikke administreres dersom utseendet ikke er som beskrevet over. Bruk kun en hypodermisk nål som er 21 gauge eller mindre i diameter og trekk opp riktig mengde Vectibix for en dose på 6 mg/kg. Bruk ikke nålefritt utstyr (f.eks. hetteglassadaptere) til å trekke opp innholdet i hetteglasset. Fortynnes i totalt 100 ml væske. Doser som er høyere enn 1000 mg bør fortynnes i 150 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den endelige konsentrasjonen skal ikke overstige 10 mg/ml. Den fortynnete oppløsningen blandes ved forsiktig vending. Skal ikke ristes.

Kast hetteglasset og eventuell gjenværende væske i hetteglasset etter engangsbruk.

Infusjonsslangen skal skylles med natriumkloridoppløsning før og etter administrasjon av Vectibix for å forhindre at infusjonsvæske blander seg med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger.

Vectibix må administreres som intravenøs infusjon via en infusjonspumpe med lavproteinbindende 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line filter gjennom perifer venekanyle eller permanent kateter. Anbefalt infusjonstid er ca. 60 minutter. Doser som er høyere enn 1000 mg skal administreres over ca. 90 minutter.

Det er ikke observert noen uforlikeligheter mellom Vectibix og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i poser av polyvinylklorid eller polyolefin.